

УСМЕРЕНИ УЛТРАЗВУЧНИ ТАЛАСИ У ЛЕЧЕЊУ МИОМА МАТЕРИЦЕ: ОД ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОГ МОДЕЛА ДО КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

Милан ТЕРЗИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Добро је познато да усмерени ултразвучни таласи испољавају биолошке ефекте на ткива. Ултразвучни таласи великог интензитета усмерени на мање циљне структуре доводе до повећања температуре ткива и денатурације протеина, изазивајући неповратно оштећење ћелија. Правилно усмеравање ултразвучне енергије омогућује емитовање жељене дозе на прецизно одређену циљну структуру. Тако настала коагулациона некроза је релативно безболна. Пре увођења овог метода у клиничку праксу урађена су испитивања на лабораторијским животињама. Иако се поступак показао веома успешним, био је праћен релативно великим бројем компликација, насталих услед техничких недостатака. Због тога је приступ модификован за потребе примене код људи, тако да се ултразвучни таласи наводе, прате и контролишу помоћу нуклеарне магнетне резонанције. Октобра 2004. године Америчка агенција за примену хране и лекова одобрила је овај метод за лечење миома материце. Отада је успешан третман миома материце ултразвучним таласима изведен код неколико хиљада жена.

Кључне речи: миом материце; усмерени ултразвучни таласи; лечење

УВОД

Према раније објављеним истраживањима, код 25-30% жена се дијагностикују миоми материце. Број жена оболелих од миома материце је, међутим, знатно већи, јер многе жене не знају да имају фибромиоме због тога што су тумори мали и тешко се могу утврдити или зато што не испољавају било какве симптоме [1-5].

Миоми који доводе до тегоба захтевају третман [6-9]. Лечење може бити медикаментно (прогестогени, аналози *GnRH*) и хируршко (миомектомија абдоменским, лапароскопским и хистероскопским путем) [1, 10-12]. Како је циљ савремене медицине минимално инвазивна терапија, где се инфекција и губитак крви своде на најмању могућу меру, а само трајање интервенције и период опоравка скраћују, у клиничку праксу уведена је селективна емболизација материчних артерија као алтернатива претходним приступима [13, 14]. Селективна емболизација ових артерија је веома поуздана и ефикасна, али је праћена болом услед исхемијске некрозе миома и различитим компликацијама, које су, на срећу, врло ретке [14, 15]. Због тога је пре неколико година у клиничку праксу уведен потпуно нови терапијски приступ, који подразумева примену усмерених ултразвучних таласа великог интензитета (енгл. *high-intensity focused ultrasound* – *HIFU*) [16, 17].

БИОЛОШКИ ЕФЕКТИ УЛТРАЗВУЧНИХ ТАЛАСА

Свима је из свакодневног живота добро познато да сунчеви зраци усмерени кроз лупу или сочиво доводе до загревања или чак паљења одређених објеката (лишће, папир и сл.) на месту фокуса. Уколико се, међутим, стави прст у сноп светлости ван фокуса, неће доћи до његовог загревања. На истом принципу функционишу и ултразвучни таласи великог интензитета: доводе до загревања и коагулационе некрозе у фокусу, а при том немају никаквог ефекта на структуре кроз које пролазе (а налазе се на њиховом путу). Због тога је пре више од 80 година утврђено да усмерени ултразвучни таласи имају биолошког ефекта у ткивима [18].

Ултразвучни таласи који се користе у дијагностичким поступцима су мале енергије, врло лако пролазе кроз кожу, масно ткиво, мишиће и све структуре у трбуху и малој карлици, а при том не испољавају биолошке ефекте на ћелијама и ткивима. Ултразвучни таласи велике енергије усмерени на малу структуру доводе до повећања температуре, денатурације протеина, иререверзибилног оштећења ћелија и коагулационе некрозе. Коагулациона некроза је релативно безболна, за разлику од исхемијске, настале после емболизације материчних артерија, која доводи до веома јаког бола. Усмерени ултразвучни таласи испољавају ефекат само на одређеном месту – фокусу циљне структуре [19].

Велики број студија се бавио испитивањем терапијске могућности и поузданости лечења усмереним ултразвучним таласима. Педесетих година прошлог века ефекат усмерених ултразвучних таласа испитиван је код особа с Паркинсоновом болешћу. Код ових болесника успешно је лечен оштећени део нервног ткива, чиме је елиминисана потреба за инвазивним хируршким поступцима. Међутим, највећи недостатак овог приступа била је немогућност добре визуелизације третиране регије [8, 20].

Пре осам година миоми материце код миша третирану су ултразвучним таласима великог интензитета

[21]. Три месеца по завршеном третману запремина миома смањена је за 90%. Цитирани аутори су ултразвучне таласе наводили, усмеравали и контролисали вагиналном сондом коју су, за ту сврху, посебно прилагодили и изум патентирали [22]. Пре четири године иста група истраживача извела је сонографски третман миома материце код оваца према протоколу који је одобрио Комитет за третман животиња Универзитета у Вашингтону (*Animal Care Committee at the University of Washington*) и смерницама Националног института за здравље (*National Institute of Health*) [23]. За ову сврху истраживачи су конструисали апарат који емитује ултразвучне таласе вагиналном сондом који се наводе, усмеравају, контролишу и коригују конвексном сондом, трансабдоменским путем. Према резултатима ове студије, ултразвучни таласи великог интензитета се веома успешно могу наводити сонографским путем – трансабдоменском сондом. Компликације које су настале код третираних животиња биле су последица техничких недостатака. То се, пре свега, односи на прскање гумене заштите интравагиналног емитера *HIFU*, што је довело до његовог директног контакта с грлићем материце и вагином, са последичним термичком лезијом. Надаље, код неких животиња није остварена жељена визуелизација услед постојања тзв. акустичког прозора напуњеног мокраћном бешиком. Ова компликација је била последица неправилно позиционираног и фиксираног катетера. Посебан део компликација представља захватање колоне *HIFU* таласима због неадекватне прецизности навођења таласа конвексном сондом [23].

САВРЕМЕНО ЛЕЧЕЊЕ МИОМА МАТЕРИЦЕ УСМЕРЕНИМ УЛТРАЗВУЧНИМ ТАЛАСИМА

Релативно мала прецизност ултразвучног вођења *HIFU* таласа решена је увођењем савремене технике визуелизације – нуклеарне магнетне резонанције (НМР). Овај метод пружа тродимензионалну слику циљне структуре, а принцип рада сличан је камери код видеолапароскопије. Наиме, скенирање сваке три секунде омогућава веома прецизну контролу жељене регије, као и примену, тј. усмеравање, одређене количине енергије у жељену формацију – миом материце. На тај начин НМР „води” и контролише усмерену енергију ултразвучних таласа. Поузданост овог метода доказана је истраживањима на лабораторијским животињама при парцијалној аблацији јетре [24], а потврђена у недавно изведеним студијама сонографског третмана миома материце код жена [19, 25, 26].

Пре нешто више од четири године започета су клиничка испитивања сонографског третмана карцинома дојке, простате, мозга, јетре и костију. Међутим, мора се истаћи да је Америчка агенција за примену хране и лекова (*The Food and Drug Administration – FDA*) октобра 2004. године дозволила клиничку при-

мену усмерених ултразвучних таласа само за миоме материце. Апарат којим се изводи овај поступак назива се *ExAblate® 2000*. Третман подразумева примену усмерених ултразвучних таласа великог интензитета ($1000-10000\text{ W/cm}^2$) који доводе до топлотне аблације – оштећења ткива, а сам поступак се изводи под контролом апарата за магнетну резонанцију [25]. Отада је код неколико хиљада жена успешно спроведен третман миома материце на овај начин, без компликација и нежељених ефеката [17, 19, 26].

ЗАКЉУЧАК

Увођење сваког новог метода лечења могуће је тек после дугогодишњих истраживања на лабораторијским животињама, која омогућавају веома детаљно испитивање и елиминисање могућности настанка свих евентуалних компликација. С обзиром на то да је циљ савремене медицине минимално инвазивна терапија, где се инфекција и губитак крви своде на најмању могућу меру, а само трајање интервенције и период опоравка скраћују, уз што брже враћање болесника свакодневним активностима, у развијеним земљама ултразвучни третман миома материце представља стварност и садашњост, а не имагинацију или будућност гинеколошке доктрине и медицинске праксе. На нама је да сва досадашња искуства применимо, а нашим болесницама омогућимо веома брз, ефикасан, поуздан и комфоран начин лечења миома материце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terzić M, Petronijević M, Petković S. Miomi uterusa. Beograd: Medicinska knjiga; 1995.
2. Terzić M. Unutrašnji polni organi žene. In: Milisavljević M, editor. Klinička anatomija. Beograd: Nauka; 1996. p.436-446.
3. Terzić M. Dijagnostički postupci u ginekološkoj praksi. In: Plečaš D, Stanimirović B, Stanković A, Vasiljević M. Ginekologija i akušerstvo (Udžbenik za studente medicine). Beograd: CIBID; 2005. p.41-51.
4. Stanković A, Terzić M. Osnove sonografskih pregleda u ginekologiji. In: Plečaš D, Stanimirović B, Stanković A, Vasiljević M. Ginekologija i akušerstvo (Udžbenik za studente medicine). Beograd: CIBID; 2005. p.51-57.
5. Terzić M, Kovačević S, Živković S, Maričić S. Nekroza tumora – faktori i principi. *Opšta medicina* 2004; 10:46-50.
6. Petronijević A, Terzić M, Argirović R. Menopauza. Beograd: Medicinska knjiga; 1992.
7. Terzić M, Dokić M, Nikolić D. Urgentna stanja u ginekologiji. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Univerziteta za mir Ujedinjenih nacija (ECPD); 2003.
8. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006; 33:145-52.
9. Jacobs MA, Herskovits EH, Kim HS. Uterine fibroids: diffusion-weighted MR imaging for monitoring therapy with focused ultrasound surgery – preliminary study. *Radiology* 2005; 236:196-203.
10. Terzić M, Ivanović G. Analozni GnRH u kliničkoj praksi. Beograd: Medicinska knjiga; 1994.
11. Radonjić-Lazović G, Matijašević S, Milačić D, Terzić M, Spremović S. Miomektomija kao terapijska procedura u reprodukciji. *XLI Ginekološko-akušerska nedelja Srpskog lekarskog društva. Zbornik radova*. Beograd; 1997. p.307-310.
12. Terzić M, Kovačević S. Trauma i operacija – medijatori inflamacije

- i lezije. *Opšta medicina* 2004; 10:56-61.
13. Lefebvre GG, Vilos G, Asch M. Uterine fibroid embolization (UFE). *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:899-911.
 14. Hehenkamp WJK, Volkers NA, Donderwinkel PFJ, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): Peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1618-29.
 15. Goldberg J, Boyle K, Choi M, Panchal N. Small bowel obstruction due to adhesive disease observed after uterine fibroid embolization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:892-3.
 16. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol* 2004; 183:1731-9.
 17. Leslie TA, Kennedy JE. High intensity focused ultrasound in the treatment of abdominal and gynaecological diseases. *Int J Hyperthermia*. 2007; 23:173-82.
 18. Nyborg WL. Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:301-33.
 19. Ren XL, Zhou XD, Zhang J, et al. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J Ultrasound Med* 2007; 26:201-12.
 20. Hesley GK, Felmlee JP, Gebhart JB, et al. Noninvasive treatment of uterine fibroids: early Mayo Clinic experience with magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:936-42.
 21. Vaezy S, Fujimoto VY, Walker C, Martin RW, Chi EY, Crum LA. Treatment of uterine fibroid tumors in a nude mouse model using high-intensity focused ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:6-11.
 22. Chan AH, Fujimoto VY, Moore DE, Martin RW, Vaezy S. An image-guided high intensity focused ultrasound device for uterine fibroids treatment. *Med Phys* 2002; 29:2611-20.
 23. Chan AH, Fujimoto VY, Moore RW, Held RT, Paun M, Vaezy S. In vivo feasibility of image-guided transvaginal focused ultrasound therapy for the treatment of intracavitary fibroids. *Fertil Steril* 2004; 82:723-30.
 24. Kopelman D, Inbar Y, Hanannel A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): Ablation of liver tissue in a porcine model. *Eur J Radiol* 2006; 59:157-62.
 25. Gorny KR, Hangiandreou NJ, Hesley GK, Gostout BS, McGee KP, Felmlee JP. MR guided focused ultrasound: technical acceptance measures for a clinical system. *Phys Med Biol* 2006; 51:3155-73.
 26. Zhou XD, Ren XL, Zhang J, et al. Therapeutic response assessment of high intensity focused ultrasound therapy for uterine fibroid: utility of contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007; 62:289-94.

FOCUSED ULTRASOUND FOR TREATMENT OF UTERINE MYOMA: FROM EXPERIMENTAL MODEL TO CLINICAL PRACTICE

Milan TERZIĆ

Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

It is well known that focused ultrasound has a biologic effect on tissue. High intensity focused ultrasound (HIFU) on a small target area raises the temperature of the tissue enough to denature proteins and cause irreversible cell damage. The tight focus of the ultrasound energy allows delivery of the intended dose to a very precise location. The resulting coagulation necrosis is relatively painless. The application of this method in the human clinical setting has required pilot studies on an animal model. Although the treatment had a high success rate, there was a significant percentage of complications, mainly attributed to the technical drawbacks of the procedure. Therefore, this method has been modified for use in humans, and the HIFU is now guided, monitored and controlled by magnetic

resonance imaging (MRI). In October 2004, Food and Drug Administration (FDA) approved MRI guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in humans. Since then, successful treatment of uterine myomas by HIFU has been performed in thousands of women.

Key words: uterine myoma; focused ultrasound; treatment

Milan M. TERZIĆ
 Institut za ginekologiju i akušerstvo
 Klinički centar Srbije
 Višegradska 26, 11000 Beograd
 Tel: 011 361 5592
 Faks: 011 361 5603
 E-mail: terzicmilan@yahoo.co.uk; milanter@eunet.yu